UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950 N° 20

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA CHLOROMYCETINE dans le Traitement des Fièvres typhoïdes et Paratyphoïdes chez l'Enfant

THESE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1950

PAR

Elie HACCOUN

MEMBRES DU JURY.... MM. SOREL, *Président.*
ANDRIEU
LAPORTE
AUVERGNAT } *Assesseurs.*
BAZEX, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve LION & FILS
2, rue Romiguières, 2

1950

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE

LA CHLOROMYCETINE

dans le Traitement

des Fièvres Typhoïdes et Paratyphoïdes

chez l'Enfant

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM. LEFEBVRE
Assesseur	BRUSTIER
Doyens honoraires	GORSE, CALVET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL — M. MERIEL — MM. RIBAUT
LAFFORGUE — SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES
Clinique obstétricale	GUILHEM
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE
Anatomie	LAZORTHES
Histoire naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathol. interne et clinique des maladies de la tuberculose	MOREL
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Chimie biologique	VALDIGUIE
Médecine légale et du travail	PLANQUES
Histologie et embryologie	BROUSSY
Médecine sociale	BOUNHOURE
Thérapeutique	GADRAT
Pathologie chirurgicale	GRIMOUD

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	M. COULOUMA

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Physiologie	MM. BAISSET (M.)
Anatomie	POULHES
Histologie	BIMES
Sciences Naturelles	BOUISSET
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Chimie Biologique	MM. POLONOVSKI
Physique Médicale	AUVERGNAT

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE, BAUDOT.	Chirurgie	MM. RIEUNAU DIEULAFE DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie			MM. DEODATI
Physique Médicale			MARQUÉS
Obstétrique			PONTONNIER
Pharmacie			COUTURIER
Chimie générale pharmaceutique			BLANC
Botanique			Mme DULUCQ-MATHOU
Odonto-Stomatologie			MM. CADENAT
Neuro-Psychiatrie			GAYRAL (Ch. de f.)
O. R. L.			CLAUX

COURS COMPLEMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIÉ
Chimie biologique	VALDIGUIÉ
Chimie minérale	BLANC
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Microbiologie	BOUISSET
Tuberculose	MOREL
Chimie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitologie	LASSERRE
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM. BLANC
Hydrologie et Géologie	ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BAISSET
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES
Mycologie	MARQUÉS
Psychiatrie	GAYRAL
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
Secrétaire de la Faculté	M. ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891).

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950 N° 20

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA CHLOROMYCETINE dans le Traitement des Fièvres typhoïdes et Paratyphoïdes chez l'Enfant

THESE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1950

PAR

Elie HACCOUN

MEMBRES DU JURY.... MM. SOREL, *Président.*
ANDRIEU
LAPORTE *Assesseurs.*
AUVERGNAT
BAZEX, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve LION & FILS
2, rue Romiguières, 2

1950

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MEMOIRE
DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE, A MA MERE, A MON FRERE

Modeste témoignage de l'immense affection que je leur porte.

A MA FEMME

A MA FILLE

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Raymond SOREL,

Professeur de Clinique Médicale Infantile
et de Puériculture

Il m'a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur ANDRIEU,
Professeur de Bactériologie, Hygiène
et Médecine Sociale.
Chevalier de la Légion d'honneur.

En le remerciant de l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de juger ce travail.

Monsieur le Professeur LAPORTE,
Professeur Agrégé à la Faculté.

Avec toute ma gratitude pour l'accueil qu'il a bien voulu me faire.

Monsieur le Professeur AUVERGNAT,
Maître de Conférence Agrégé à la Faculté.

Vous m'avez toujours témoigné le plus bienveillant intérêt. Puisse ce modeste travail vous exprimer toute ma profonde gratitude.

Monsieur le Docteur BAZEX,
Chargé de Cours à la Faculté.

En le remerciant pour le précieux enseignement tiré de ses leçons.

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX.

INTRODUCTION

La question du traitement des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes revient, à l'heure actuelle, à l'ordre du jour avec la découverte récente de la Chloromycétine.

L'ubiquité, la fréquence, la gravité que peuvent présenter ces affections n'échappant à personne, il nous est un devoir de rendre hommage aux éminents chercheurs qui, à la suite d'A. Fleming, ont entrepris de doter les médecins de moyens biologiques puissants susceptibles de vaincre les unes après les autres des affections contre lesquelles nous ne pouvions à peu près rien.

Nous tenons, avant d'entrer dans le sujet, à dire toute notre reconnaissance à M. le Professeur Sorel, Professeur de Clinique Médicale Infantile, qui a bien voulu nous faire l'honneur de nous inspirer cette étude.

Nous nous sommes efforcés, au cours de ce travail, de suivre un plan qui nous a paru classique.

Nous envisagerons donc successivement :

— De rappeler rapidement ce qu'ont été les diverses méthodes thérapeutiques employées jusqu'ici.

— De faire une étude de la Chloromycétine : Historique, origine, propriétés physiques et chimiques, étude expérimentale, premiers essais thérapeutiques.

— D'exposer, en les résumant, quelques observations de malades prises dans le Service de Médecine Infantile de l'Hôpital de Purpan.

— De tirer de ces cas des conclusions surtout d'ordre pratique :

— En premier lieu du point de vue clinique.

— En second lieu, sur le plan biologique.

— Un dernier chapitre étant consacré à ce que l'on pourrait appeler « conduite du traitement dans les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes de l'enfant ».

— Nous n'avons ici que l'intention d'exposer avec le maximum de simplicité ce que l'on sait actuellement de l'utilisation de la chloromycétine dans le traitement des Salmonelloses chez l'enfant.

Nous nous excusons donc, par avance, des imperfections qui pourront être relevées dans ce travail.

Nos remerciements les plus vifs s'adressent à M. le Dr Auban, Interne des Hôpitaux de Toulouse, pour son amabilité et pour l'aide précieuse qu'il a bien voulu nous apporter.

CHAPITRE PREMIER

Rappel historique

Les différentes thérapeutiques tour à tour en faveur auprès des médecins ont été nombreuses. Il serait fastidieux de les reprendre dans leur totalité.

La fièvre typhoïde, considérée longtemps comme une entérite et uniquement comme telle, a été combattue par les anciens auteurs au moyen d'antiseptiques généraux : le mercure, l'acide salicylique, la quinine — et par des médications à objectif local, sous forme de charbon porphyrisé (Bouchard), le salicylate de bismuth (Vulpian), le sulfure de carbone, l'iodoforme, etc...

Toutes ces médications, chacun le sait, ont vécu. Un seul parmi les anciens traitements a permis d'agir efficacement contre les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes : l'hydrothérapie et particulièrement l'emploi des bains froids, méthode qui, originaire d'Allemagne, s'implanta en

France après la guerre de 1870 et y connu un succès légitime.

Toutefois, et ceci avant de passer rapidement en revue les diverses modalités de traitement mis à notre disposition avant l'ère des antibiotiques, il convient de souligner combien sont précieuses les mesures d'ordre prophylactique réalisées par la vaccination et les mesures d'hygiène préventive.

Envisageons donc maintenant quelles furent les principales méthodes thérapeutiques successivement opposées à la dothienentérie :

— L'hygiène générale du typhique :

En particulier les soins répétés de la bouche, des dents et du siège, « les menus soins », constituent un élément important qui ne saurait être négligé sans risquer de favoriser l'apparition de complications d'infection secondaire.

— L'alimentation du malade est également un point capital sur lequel on a toujours, et avec juste raison, insisté : un régime axé sur le lait pur, coupé, ou aromatisé, accompagné de boissons abondantes avec, pour complément, certains aliments qu'il faut savoir prescrire à tout malade luttant contre l'infection (ceci, évidemment, en fonction du comportement particulier), à savoir, par exemple, des potages de farine, jus de viande, jaunes d'œufs, gelées, crèmes de céréales.

Toutes ces données, y compris la reprise prudente de l'alimentation au 8e jour au moins après le retour à la normale de la température, restent, à l'heure actuelle, fondamentales.

L'immunothérapie : Cette méthode, rationnelle, a-t-elle rendu les services qu'on pouvait attendre d'elle?

— La sérothérapie (sérum de Rodet), a été utilisée à maintes reprises au cours de plusieurs épidémies, en particulier en 1928 à Lyon. Elle a donné lieu à de multiples discussions quant à l'appréciation de son efficacité, prônée par les uns, combattue par les autres. Félix fut ainsi amené à préparer un nouveau sérum riche en anticorps Vi dont les résultats seraient encourageants. On sait qu'en France, ce sérum n'a pas été employé.

De toutes façons, la sérothérapie, en matière de fièvre typhoïde, est loin d'avoir rendu des services équivalents à ceux réalisés dans le domaine de la diphtérie ou de la méningite cérébro-spinale.

— La vaccinothérapie, soit par auto-vaccins, soit par le T. A. B. de l'Institut Pasteur, n'a pu rallier autour d'elle l'unanimité des auteurs tout au moins en ce qui concerne le traitement de la maladie à sa période d'état. Elle garde, en effet, toute sa valeur dans le traitement des séquelles et, en particulier, contre les ostéopériostites typhiques.

Le bactériophage : Cette thérapeutique n'a jamais été pratiquée de façon courante.

La médications de choc : Doit être écartée systématiquement comme étant trop dangereuse pour un malade dont l'état général est profondément affecté.

Devant l'incertitude des résultats obtenus

par ces méthodes biologiques, les médecins ont cherché à lutter contre la virulence microbienne, l'affaiblissement de l'état général et les grands signes de l'affection par l'emploi de la médication interne.

Tout d'abord, les classiques antiseptiques généraux tels l'urotropine, le novarsénobenzol, la trypaflavine et les sulfamides, pour ces derniers en pure perte.

L'usage des antithermiques, totalement inefficace dans les formes graves, s'est montré inutile dans les formes légères. Dans les formes moyennes, ils devaient être utilisés avec prudence à cause des phénomènes de collapsus susceptibles de se produire en cours de traitement. Toutefois, il faut mentionner les services rendus par l'antipyrine à titre terminal, en présence d'une courbe thermique longue à se stabiliser.

Citons maintenant rapidement les diverses médications symptomatiques couramment utilisées :

Bismuth et ferments lactiques contre la diarrhée.

Lavements évacuateurs, laxatifs doux, contre la constipation.

Alcool, sous forme de grogs ou de champagne coupé d'eau contre l'adynamie.

et nous avons épuisé cette récapitulation des moyens qui, pour la plupart, n'avaient pas d'efficacité appréciable sur l'évolution de la maladie.

La balnéothérapie, instaurée en 1861 par Brand, s'est révélée comme étant la grande arme contre les formes sévères de fièvre typhoïde.

Conduite de façon correcte (on sait, en effet, qu'il faut catégoriquement rejeter les bains à 18 degrés préconisés par l'auteur, pour se contenter de ceux à 32-34°), cette méthode a rendu des services très appréciables et reconnus par la grande majorité des auteurs malgré ses inconvénients. L'action des bains s'est révélée à la fois antithermique, sédative, tonique et désintoxicante. Mais les inconvénients eux aussi ne manquent pas :

— En premier lieu, le plus souvent, cette méthode, pour être convenablement exécutée, doit être pratiquée sous la conduite de gens bénéficiant d'une certaine expérience, d'où souvent l'obligation de soigner les typhiques en milieu médical, clinique ou hôpital.

— D'autre part, le nombre de contre-indications n'est pas négligeable. Il ne peut être question de traiter par les bains un cardiaque mal compensé, un malade porteur d'une néphrite, d'une tuberculose en évolution, etc...

Enfin, on ne pourrait traiter de cette manière un typhique menacé par une complication redoutable de la maladie : hémorragie, perforation intestinale, cholécystite aiguë, collapsus cardiaque, broncho-pneumonie.

L'hémothérapie : Cette méthode a rendu et continuera de rendre de grands services dans la lutte contre les salmonelloses.

L'indication formelle de la transfusion sanguine est représentée par les hémorragies intestinales : dans ce cas, le malade bénéficie d'un apport nouveau, de l'action hémostatique et hé-

mopoiétique. Il en est de même en cas d'epistaxis abondantes et répétées, de ménorragies, d'anémie grave.

En dehors de ces cas où elle se révèle comme étant indispensable, que penser de la valeur de la transfusion et même de l'immunotransfusion en tant que méthode directement anti-infectieuse? Certains auteurs (P. E. Weill, Langeron) émettent à ce sujet une opinion favorable.

Les médications toni-cardiaques et vasculaires

Camphre, caféine, digitale, ouabaine, extraits surrénaux. Ce sont là des moyens puissants qu'il serait imprudent de négliger et dont on est appelé à faire un large usage devant un malade aussi profondément déprimé que le typhique.

Voilà donc rapportées les principales armes thérapeutiques dont nous disposions jusqu'à présent pour combattre, avec des alternatives diverses, la dothiénentérie.

Nous nous excusons de cette énumération qui pourra paraître fastidieuse. Il nous a semblé pourtant utile de faire ce rappel avant d'entamer l'étude de la Chloromycétine.

CHAPITRE II

La Chloromycétine

Nous consacrerons cette partie à l'exposé de notions générales sur :

— Les origines.
— Les propriétés physiques et chimiques.
— L'expérimentation sur l'animal contre une série d'agents pathogènes.
— Les premiers essais en thérapeutique.

Découverte et origine de la chloromycétine

C'est en octobre 1947 que Erlich et ses collègues découvrirent dans un champ de détritus, près de Caracas, dans le Venezuela, un Streptomycès, variété de champignon tellurique.

Ce matériel, expédié aux Etats-Unis, y fut ensemencé, cultivé, et c'est à partir de ces cul-

tures que Burkholder, de l'Université de Yale, isola un nouvel antibiotique, la Chloromycétine.

Des travaux dans le même sens ont été effectués par Gottlieb à partir d'un Streptomyces trouvé dans le sol fertile d'une ferme de l'Illinois.

Bart l'isola sous sa forme cristalline.

Propriétés physiques :

— Morphologie :

Elle se présente sous la forme de paillettes incolores, de saveur amère. On la délivre en capsules ou comprimés dosés à 0,25 gr. (Chloramphénicol Labo. Parke, Davis).

— Solubilité :

Faible dans l'eau (2 mg. 5 par centimètres cubes).

Forte dans les solvants organiques (surtout dans le prophylène-glycol).

— Stabilité :

En solution, elle est plus grande que celle de la pénicilline et elle demeure active entre les pH 2 et 9, détail important en ce qui concerne ses possibilités d'administration par la bouche.

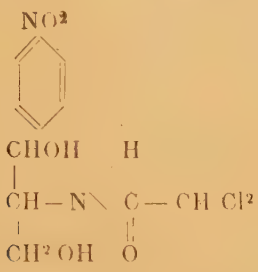
Contrairement à la streptomycine, elle est plus active en milieu acide.

— Résistance aux agents physiques :

Elle est considérable. On peut, en effet, la chauffer pendant 5 heures à 100° sans lui faire perdre son activité.

Propriétés chimiques :

C'est un corps défini chimiquement. Sa formule est



On en a récemment réalisé la synthèse : il s'agit du "e- -l-p- nitrophényl 2 dichloro-acétamidopropane 1,3-diol ".

Sa dénomination tient à ce qu'elle contient du chlore et de l'azote à l'état de complexe non ionique.

Le corps synthétique comporte 4 isomères dont un seul actif. Ce produit possède les mêmes propriétés que le corps naturel.

Notions expérimentales :

L'action antibiotique de la chloromycétine a été démontrée par les expériences faites sur l'animal par Smadel et Jackson.

— Sur certains virus : son efficacité se révéla immédiatement considérable contre les virus de la psittacose et du lymphogranulome vénérien; les expériences ont porté sur des souris, inoculées par différentes voies, ainsi que sur des embryons d'œufs de poulets inoculés dans le sac vitellin.

— Sur les Rickettsies : ces mêmes auteurs démontrent l'arrêt de la croissance de nombreuses Rickettsies pathogènes, Rickettsia Prowascki. R. Mooseri, dermacentroxenus Rickettsia, à la fois chez la souris et sur les embryons de poulet.

Chez la souris, en injectant simultanément 25 doses mortelles de rickettsia et la chloromycétine à la dose de 0 mg. 1 par voie intrapéritonéale, on aboutit à l'arrêt de l'infection. Si les injections d'antibiotique sont effectuées un jour après l'infection, la mortalité se trouve réduite à zéro. Si on attend le 10e jour pour instituer le traitement intrapéritonéal, on peut encore sauver 60 % des animaux infectés.

Il faut aussi noter qu'administrée, à doses doubles, il est vrai, soit 3 mg. par voie orale, la chloromycétine possède la même action.

Que ce soit par voie intrapéritonéale ou par voie orale, aucun effet toxique n'a été noté chez l'animal.

En expérimentant sur des embryons de poulet, les résultats obtenus sont encore plus démonstratifs : 24 œufs embryonnés de 7 jours furent injectés avec les rickettsies énumérées plus haut; lorsqu'on a injecté en même temps une dose de 0 mg. 125 de chloromycétine, on a pu prolonger la vie, alors que le nombre total des témoins a succombé à l'infection. Sur les 24 œufs traités, 16 ont pu survivre jusqu'au 15e jour et 8 ont pu éclore normalement. Si l'on emploie des doses de l'ordre de 1 mg. par œuf, la mortalité peut être réduite d'au moins 65 %.

Il apparaît donc que la Chloromycétine est le premier agent thérapeutique dont l'action soit aussi considérable sur les virus et les rickettsies.

— Action sur le Vibrion cholérique : Gauld et ses collaborateurs ont étudié l'action expérimentale de la chloromycétine sur le vibrion cholérique. Ils injectèrent des cultures de ce germe à des souris et administrèrent oralement le médicament dans les 2 heures qui suivirent l'inoculation : sur les 120 animaux soumis à cette expérience, ils notèrent 3 cas mortels. Au cours de la même expérience, 25 des 60 souris traitées par la sulfadiazine moururent et 22 sur 30 sujets contrôlés non traités succombèrent.

Cependant, on pourrait objecter à cette expérience qu'il n'est pas possible de reproduire le choléra humain chez l'animal de laboratoire, l'injection intrapéritonéale de grosses doses de vibrion chez la souris déterminant une septicémie et une péritonite sans donner les vomissements et diarrhées profuses ni l'extrême deshydratation particulières à la maladie humaine.

Malgré tout, l'expérimentation garde toute sa valeur et il faudra attendre sa vérification au cours d'épidémies ultérieures où l'antibiotique sera probablement mis à l'essai.

— Action sur le bacille tuberculeux : C'est G. et A. Youmans et Osborne qui ont montré qu'il existait une action tuberculo-statique de la part de la chloromycétine. Toutefois, en ce qui concerne le bacille humain, cette propriété existe à un degré moindre par rapport à celle de la Streptomycine et de l'acide para-amino-salicylique; cependant, la chloromycétine semble posséder une action légèrement suppressive sur la tuberculose expérimentale provoquée par certaines

souches, en entraînant un ralentissement dans l'évolution de la lésion tuberculeuse.

— Action sur les autres germes : les expériences de Smith, Joslyn, Grunhrit, Mc Lean, Pennes et Ehrlich ont prouvé l'action efficace de la chloromycétine contre de nombreux germes parmi les Gram — et Gram + surtout en ce qui concerne le bacille de Friedlander, Shigella Paradysenteriae, Hemophilus Pertussis, Bacterium Coli, Brucella, et les Salmonellas Typhi et Paratyphi.

Enfin, une concentration de chloromycétine d'environ 1/4 γ au cc. inhibent E. Typhosa (Woodward).

— Ces propriétés remarquables du nouveau produit, son passage rapide du tractus digestif dans le courant circulatoire, ont été vérifiés par Ley, Smadel et Crocker sur trois médecins volontaires bien portants. Trente minutes après l'ingestion de l'antibiotique, on le retrouve dans le sang et les urines, ce qui prouve la rapidité de son absorption.

Au cours de ces expériences, de même que chez l'animal, rien n'a pu être relevé pouvant traduire une action toxique de ce médicament. Toutefois, sur le chien, on a pu noter, consécutivement à l'administration du produit, l'apparition d'une anémie discrète.

On est parvenu à mesurer le taux sanguin de chloromycétine, correspondant à des doses d'ingestion différentes, grâce au test d'inhibition de croissance de Shigella Paradysenteriæ,

On s'est ainsi rendu compte de ce que, après une ingestion de 1 gr., le taux sanguin était de 40 à 60 γg par cc. et qu'au bout d'une période de 8 heures toute trace de chloromycétinémie avait disparu. Avec 2 g., le taux sanguin atteint à la 2e heure les chiffres plafond variant entre 580 et 670 γg/cc., et à la 8e heure 10 γg/cc.

Il a ainsi été possible de récupérer dans les urines 10 % de la chloromycétine ingérée dans la journée, le reste étant détruit ou excrété par d'autres voies.

Ces recherches prouvent donc que pour obtenir un taux de chloromycétine dans le sang suffisant et constant, il convient de l'administrer à intervalles fréquents.

Premiers essais en pathologie humaine

Rappelons maintenant ce qui a été fait dans le domaine de la thérapeutique.

L'activité de la chloromycétine s'étant révélée considérable expérimentalement sur des agents pathogènes jusque là très résistants aux procédés habituels, son action toxique n'existant pour ainsi dire pas chez l'animal d'expérience, de nombreux auteurs ont envisagé l'utilisation de ce produit dans le traitement des maladies humaines.

1° **Dans le traitement du Typhus Epidémique.** — A l'occasion d'une épidémie de typhus exanthématique qui sévît récemment à Mexico, Smadel et ses collègues se servirent de la chloromycétine. L'essai a porté sur trois adultes et un enfant atteints du Typhus Historique et sur un autre enfant présentant un Typhus du type murin.

Un des adultes était dans un état très grave et n'a commencé à être traité qu'au 7e jour de sa maladie; il reçut alors 1,5 g. par la bouche, puis 0,2 g. toutes les 2 heures pendant 4 jours et, par la suite 0,2 g. chaque 3 heures pendant 3 jours.

Les deux autres adultes, traités dès le 5e et 6e jours, reçurent une dose initiale de 1 g. et 2 g. respectivement, suivie de 0,2 toutes les 4 heures pour les 4 jours suivants.

Chez le malade qui reçut les plus fortes doses, le taux sanguin d'antibiotique atteignit 40,5 γg/cc. et dans les urines il fut relevé 400 γg/cc. Chez les autres, les taux furent de 5 et 11 γg/cc. dans le sang et de 100 et 200 γg/cc. dans les urines.

Le résultat le plus remarquable dans toutes ces observations fut la chute rapide de la température, tandis que les signes cutanés demeuraient inchangés.

Les conclusions se montrèrent plus délicates à tirer sur les cas des 2 enfants car on sait que, chez l'enfant, l'affection revêt un caractère sensiblement plus bénin.

On ne nota aucun signe toxique imputable au médicament.

Les mêmes auteurs, en collaboration avec Lewthwaite, Savoor et Kela Cumpur, ont étudié en Malaisie les effets de la chloromycétine sur le « scrub-typhus » (typhus des broussailles). Les premiers résultats communiqués au Congrès International de Médecine Tropicale qui eut lieu à Washington en mai 1948, furent très encourageants. 25 malades furent traités. 12 autres

servirent de contrôle. Parmi les premiers, il n'y eut aucun cas mortel et pas de complications. La persistance de la fièvre après la première dose se maintint 31 heures et toute la période fébrile dura sept jours et demi .

Par contre, parmi les malades non traités, il y eut un cas mortel par complications, qui se révélèrent également chez un deuxième sujet; la durée de la fièvre fut de 18 jours.

Au début, il fut adminisré les mêmes doses importantes qui avaient été jugées nécessaires pour le traitement du typhus exanthématique, mais petit à petit la posologie fut ramenée à 6 g. par 24 heures et ceci sur les 7 derniers malades. Les résultats furent également satisfaisants.

Nous voyons donc, à la lumière de ces premières expérimentations, que la chloromycétine s'est révélée entièrement capable de juguler des affections à rickettsias qui, jusque là s'étaient montrées résistantes aux anciennes thérapeutiques arsenicales et antimoniales d'une part, et aux récentes acquisitions : les sulfamides et la pénicilline.

Etant dans le domaine de la Virologie, il nous semble utile de rappeler que Wood a cité un cas de pneumonie atypique à virus, traitée sans succès pendant 12 jours avec des doses importantes de sulfadiazine et de pénicilline, mais guérissant après une cure de 15 g. de cloromycétine (500 mg toutes les 2 heures jusqu'à un total de 4 g. et ensuite 500 mg. 4 fois par jour pendant 5 jours). Il observa, dans ce cas, le retour à la normale de la température au bout de 3 jours de traitement; quant aux images broncho-pneumoniques de la

base droite, elles s'effacèrent en moins d'une semaine.

Ceci nous laisse peut-être entrevoir des possibilités intéressantes dans le traitement de maladies à virus jusqu'ici rebelles aux procédés habituels.

2° **Dans le traitement des Salmonelloses.** — Au début de l'année 1949, émanant de la Commission des recherches de l'Armée Américaine, organisme s'occupant de la lutte anti-infectieuse dans le Pacifique et dirigé par les éminents bactériologistes Smadel, Woodward, Philip, un communiqué nous apprit qu'un pas de plus venait d'être fait dans le domaine de l'utilisation de la chloromycétine, et ce nouveau progrès devait intéresser au plus haut point les auteurs de nos régions, puisqu'il s'agissait de l'action sur la fièvre typhoïde.

Les choses se passèrent de la façon suivante : la chloromycétine était administrée à des malades atteints de la fièvre fluviale du Japon (tsutsuganushi), affection particulièrement meurtrière puisque, durant la dernière guerre, elle contraignit à l'immobilité 6.000 soldats américains dans le secteur du Pacifique. A la suite d'une erreur de diagnostic, il fut administré de l'antibiotique à 11 sujets atteints de fièvres typhoïdes graves et compliquées. On constata la guérison rapide (3 jours) de tous les malades ainsi traités.

Ces faits ne devaient pas tarder à être confirmés par d'autres auteurs, en particulier par F. Murgatroyd, en Grande-Bretagne.

Plus récemment, M. Benhamou, à Alger, faisait paraître une publication concernant l'applica-

tion de la chloromycétine, plus particulièrement au sujet des formes encéphalitiques de la dothienentérie, pour lesquelles le taux de mortalité est particulièrement élevé. Il cite le cas de 5 malades ayant présenté des signes nets d'encéphalite, avec état général particulièrement affecté donnant à l'affection une allure extrêmement dramatique; l'auteur signale que dans 100 % des cas, les sujets atteints sont sortis de leur syndrome encéphalitique quoique l'un d'eux soit décédé des suites d'une perforation intestinale, et il tire les conclusions suivantes :

— En premier lieu, l'action de la chloromycétine sur l'évolution de ces 5 cas d'encéphalite fut indiscutable, tout d'abord sur la courbe de température qui fut modifiée dès le premier jour du traitement et se mit à décroître avec des modalités variant avec chaque cas, revêtant un aspect en lysis, en accès remittent ou intermittent, ou en chute brutale et parfois en lents paliers successifs mais sans stade amphibole vrai.

— Ensuite, l'action de l'antibiotique se révéla considérable sur les signes encéphalitiques : tuphos profond, mouvements carphologiques, tremblements, adynamie, aspect figé, qui peu à peu se mirent à regresser, sur la dyspnée d'origine bulbaire qui disparut en 48 heures, sur les troubles trophiques (escharres fessières, ulcérations buccales et linguales) qui s'améliorèrent rapidement, enfin sur les incontinences sphinctériennes qui cessèrent en quelques jours.

— De plus, une des observations montre que le traitement, tout en étant venu à bout de l'encéphalite, n'a pas empêché une des malades

traitée certes tardivement (20e jour) et avec des doses insuffisantes ,de présenter une perforation intestinale avec issue fatale.

— En troisième lieu, dans un autre cas, malgré la régression de l'encéphalite, la température s'est maintenue et a même remonté avec persistance d'une coprologie positive et ceci après que l'on ait doublé les doses de chloromycétine. Il fallut, pour venir à bout de cette forme à évolution prolongée, utiliser l'auréomycine associée, en administrant des doses totales de 60 g. de chloromycétine et 7,50 g. d'auréomycine pour arriver à une guérison clinique complète et à une négativation définitive des coprocultures.

— Des complications graves à type d'hémorragies intestinales, des rechutes à hémoculture positive ont pu se produire malgré la chloromycétine; cependant, au cours des rechutes le B. d'Eberth a gardé la même sensibilité vis-à-vis de l'antibiotique.

— En ce qui concerne la posologie, il semble qu'elle doive différer du schéma classique utilisé dans la forme commune : ici, il apparaît comme étant nécessaire soit de prolonger le traitement pendant 15 à 20 jours, soit de doubler les doses de charge et d'entretien, soit enfin d'associer l'auréomycine à raison de 0,25 g. toutes les 4 heures dans les cas rebelles.

Ceci nous amène d'ores et déjà à admettre qu'il ne faudra pas attendre l'apparition de signes d'encéphalite pour faire usage de la chloromycétine. Les formes communes, elles-mêmes, relèvent d'une thérapeutique par l'antibiotique de façon précoce et à des dose suffisantes.

CHAPITRE III

Observations

Nous allons résumer un certain nombre d'observations que nous avons choisies comme étant suffisamment typiques pour nous permettre d'émettre, par la suite, quelques conclusions.

Elles ont été empruntées pour la plupart, au Service de M. le Professeur Sorel, les autres émanant de l'hôpital Mixte de Carcassonne. Certaines d'entre elles ont déjà fait l'objet d'une publication en novembre 1949 à Carcassonne lors de la réunion de la Société de Pédiatrie du Languedoc et de la Société de Pédiatrie de Toulouse réunies en une séance commune.

Nous allons exposer rapidement :

— Quelques cas de f. typhoïdes de moyenne intensité;

— quelques formes graves et à rechutes;

— des formes compliquées, avec un cas mortel.

OBSERVATION I

Forme de moyenne intensité

SERVICE DE MÉDECINE INFANTILE

Eliane G..., 13 ans 1/2.

Entrée le 14 septembre 1949, huit jours après le début de sa maladie.

On note à ce moment un tableau clinique de F. typhoïde typique sans complications.

— température à 39° — 40° en plateau depuis 5 jours,

— hémoculture +,

— séro-diagnostic + au 1/1280 para B.

Traitée le 1er jour de son hospitalisation par la chloromycétine. On prescrit :

1,50 gr. en une seule dose soit 6 capsules à 0,25 gr., puis une capsule toutes les 3 heures, dose que l'on maintient les 2e et 3e jours.

On note :

— dès le lendemain, le début de la chute thermique,

— à partir du 3e jour, l'installation de l'apyrexie à 37°.

Pendant 5 jours après la chute de la température, on administre quotidiennement 1 comprimé toutes les 4 heures. La température est stabilisée définitivement.

La dose totale d'antibiotique fut de 14 gr. en 15 jours de traitement.

OBSERVATION II

SERVICE DE MÉDECINE INFANTILE

Forme sévère et compliquée

Aline D... âgée de 8 ans.

Le début de la maladie remonte à 20 jours.

A l'entrée on note : un tableau sévère avec

— hyperthermie,

— myocardite caractérisée par :
— assourdissement des bruits du cœur,
— nombreuses extra-systoles,
— tachycardie,
— séro-diagnostic + 1/800 B. d'Eberth.

Traitée à la chloromycétine :

1er jour : dose initiale de 1 gr. suivie de l'administration d'une capsule toutes les 3 heures, continuée les jours suivants.

Le lendemain : état toujours grave.

Le 3e jour : survient une hémorragie intestinale assez abondante, qui se répète le lendemain mais moins importante.

Etat alarmant de l'enfant qui fait un collapsus avec hypothermie et hypotension.

On pratique deux transfusions de sang de 100 cc. chacune auxquelles on associe les tonicardiaques habituels. On continue la chloromycétine à raison de une capsule toutes les 2 ou 3 heures.

Le 6e jour du traitement, on observe une ascension de la température à 39°.

Puis en 48 heures, chute thermique à 37°, avec stabilisation définitive.

On continue la chloromycétine pendant la première semaine d'apyrexie à la dose d'une capsule toutes les 3 puis 4 heures.

Parallèlement à l'évolution de la température, l'état général s'améliore rapidement. Seuls ont persistés quelques signes légers d'atteinte du myocarde.

La dose totale d'antibiotique administrée fut de 18 grammes.

OBSERVATION III

Service de Médecine Infantile

Fièvre typhoïde assez grave avec myocardite.

Gilbert R..., âgé de 14 ans.

Entré dans le Service le 15e jour de son affection.

Séro-diagnostic + 1/320 para B.

A l'entrée reçoit 1 gr. de clhoromycétine à la première prise et 0,25 toutes les 3 heures par la suite.

Pendant 48 heures : état grave.

— la température reste à 39°-40°,

— hypotension,

— ébauche de galop.

On augmente les doses : le 5e jour chute de la température à 37° avec maintient par la suite à ce niveau.

L'état général évolue parallèlement.

Au départ de l'enfant, on note la persistance d'un léger degré d'atteinte du myocarde.

Dose totale : 12 grammes.

OBSERVATION IV

Service de Médecine Infantile

Forme à rechute

André A..., 10 ans.

Hospitalisé 8 jours après le début de son affection.

Tableau de F. typhoïde avec

— hyperpyrexie et syndrôme méningé prédominant.

— pas de signes cardio-vasculaires.

— séro-diagnostic + 1/320 B. d'Eberth.

Traité par la chloromycétine dès son admission : 1 gr. la première prise, puis une capsule toutes les 3 ou 4 heures.

Le 3e jour : amorçage de la chute thermique à 38°.

Le 4e jour survient un accident brutal :

— hypothermie à 36,2,

— pouls faible, presqu'imperceptible,

— « cœur mou ».

Un traitement toni-cardiaque énergique est aussitôt instauré. Ces accidents paraissant imputables à la thérapeutique, on arrête la clhoromycétine.

Le 6e jour : la température est à 37° et s'y maintient pendant une huitaine de jours. Puis on note une nouvelle ascension à 38° nécessitant pendant 4 jours une reprise du traitement antibiotique aux doses de 1 gr. 50, puis 1 gr. par jour.

La température se fixe définitivement à 37°.

OBSERVATION V

Service de Médecine Infantile

Jean V..., âgé de 22 mois, présentant une typhoïde assez grave avec T° au-dessus de 40° en plateau et tuphos assez marqué.

— hémoculture + au B. d'Eberth.

Le traitement à la chloromycétine est instauré le 10e jour de l'affection à la dose de 1 gr. par jour répartie au cours de la journée.

Dès le lendemain, on note le début de la chute de la température.

Le 3e jour, on observe un léger collapsus avec pâleur et hypothermie à 36°, accidents ne comportant pas de suite le traitement n'est pas suspendu.

Le 8e jour : la température se stabilise à 37°.

OBSERVATION VI

Service de Médecine Infantile

Forme hémorragique

M... André, âgé de 7 ans.

Hospitalisé après 21 jours de maladie.

A l'entrée : température 39° — 40°.

— céphalées, vomissements, douleurs abdominales,

— tuphos profond,

— importante épistaxis — mœlena,

— hémoculture + — séro-diagnostic Eberth 1/320.

Numération globulaire :
2.200000 globules rouges,
3.200 globules blancs.

Formule leucocytaire :

Polyn. : N	30%
Polyn : E	1%
Lympho	54%
Mono	3%
M. mono	12%
H. nucléées	2

Traité aussitôt par
— transfusion sanguine 150 cc.
— subtosan 500 cc.
— sérum IV (perfusion) 500 cc.
— médication anti-hémorragique et cardio-vasculaire.

Chloromycétine : 1 gr. 75 le premier jour et 1, gr. 50 les jours suivants.

Le lendemain : signes de défaillance cardiaque, t° 39.

Le 3e jour : hématémèses importantes, t° 39.
Numération globulaire : 1.800000 G. R.

Le 4e jour : collapsus hyperthermique (41°).
— pâleur, refroidissement des extrêmités,
— respiration accélérée et superficielle.

Accident cédant à :
— ouabaïne, IV,
— novocaïne IV.

Le 5e jour : la température descend à 39°.
Etat stationnaire.
Le malade reçoit quotidiennement 500 cc. de sérum en perfusion.

Le 6e jour : amélioration, température à 37°.

Le 8e jour : après 24 heures d'amélioration surviennent
— 2 hémorragies intestinales,
— du purpura.
La température est à nouveau à 40°, le tuphos est profond.

Le 9e jour : syndrôme hémorragique généralisé,
— mœlena abondant,
— épistaxis,
— ulcérations buccales,
— température à 40°,8.
Le malade meurt.
En résumé :
Nous étions en présence :
1°) d'une forme extrêmement grave avec syndrôme hémorragique prédominant (F. ataxo-adynamique).
2°) la chloromycétine a été mal administrée, du fait des difficultés rencontrées chez ce malade. Elle a toutefois semblé donner, au début, une certaine amélioration.
3°) il semble que cette forme dépassait toutes les possibilités de la thérapeutique.

OBSERVATION VII

Service de Médecine Infantile

Forme d'intensité moyenne.

R... Robert, 5 ans.
Entré le 28 septembre 1949.
La maladie débute le 23 septembre avec de l'asthénie, de la température à 39°,3, de la diarrhée, du tuphos.
Le 28/9 on trouve à l'examen :
— température à 40° en plateau,
— prostration,
— gargouillement de la fosse iliaque droite,
— une rate percutable ,
— des taches rosées abdominales,
— séro-diagnostic + 1/1280 B. d'Eberth.
On commence la chloromycétine le 29, soit le 6e jour de la maladie, à la dose de 0,50 gr. par jour pendant 3 jours.
Le 2/10 la température est à 39°. On donne 1 gr. par jour.

Le 4 survient l'apyrexie. On reprend la dose de 0,50 gr. pendant 3 jours. Guérison.
Dose totale : 4 grammes.

OBSERVATION VIII

Service de Médecine Infantile

Forme de moyenne intensité.

G... René, 8 ans.
Entré le 16 janvier 1950.
Le 28 décembre 1949 début de l'affection.
— température, 40° en plateau,
— mauvais état général, amaigrissement,
— séro-diagnostic et hémoculture négatifs,
— cuti-réaction positive.
A l'entrée : température à 40°,
— signes légers de bronchite,
— un peu de météorisme abdominal,
— Cœur : bruits assourdis,
— tension artérielle : normale,
— pouls bien frappé,
— séro-diagnostc + 1/80 B. d'Eberth.
Le 24 janvier on instaure la chloromycétine.
Première prise, 1,50 gr., suivie de 0,25 gr. toutes les 3 heures. Les jours suivants : 2 gr. par jour.
Le 3e jour : la température tombe à 38°,2.
Le 5e jour : apyrexie.
Au bout de 9 jours on abaisse la posologie à 1,50 gr. pendant 2 jours. 1 gr. pendant 2 jours, 0.50 gr. pendant 2 jours.
Dose totale : 24 grammes.

OBSERVATION IX

Hopital Mixte de Carcassonne

Forme de moyenne intensité

M... Henri, 4 ans.
Entré le 29 décembre 1949 avec le diagnostic clinique de typhoïde.

A l'examen : malade prostré, deshydraté, état saburral des voies digestives. Epistaxis. Température, 39°,5.

Séro-diagnostic + 1/150 B. d'Eberth.

Traitement à la chloromycétine :

2 gr. par jour pendant 15 jours.

Le 3e jour amorçe de la chute de la température.

Le 5e jour, apyrexie. Pas de rechute.

Dose totale : 30 grammes.

OBSERVATION X

Hopital Mixte de Carcassonne

Force de moyenne intensité

M... Marcelle, 15 ans, entrée le 29 décembre 1949.

La maladie debute le 23 décembre par :

— asthénie, céphalées rebelles, constipation, prostration, la température atteint 40°.

A l'examen : tuphos, malade deshydraté,

— gargouillement de la fosse iliaque droite,

— signes de bronchite,

— séro-diagnostic + 1/200.

Traitée par la chloromycétine :

3 gr. par jour pendant 5 jours, le 4e jour apyrexie.

On maintient :

2 gr. par jour pendant 10 jours. Pas de rechutes, ni complications.

Dose totale : 35 gr.

OBSERVATION XI

Hopital Mixte de Carcassonne

Forme à rechute

E... Renée, 15 ans.

Entrée le 16 décembre 1949.

La maladie débute le 6 décembre : malaise général, céphalées,

— douleurs abdominales,
— diarrhée glaireuse, 4 à 5 selles par jour.
A l'examen : température à 39°,9.
— postration complète, état saburral,
— rate percutable,
— séro-diagnostic + 1/1200 B. d'Eberth.
Traitement par la chloromycétine :
3 gr. par jour pendant 12 jours.
La température descend progressivement, l'apyrexie survient au 6e jour de traitement.
On donne 2 gr. par jour pendant 6 jours, on assiste à une période de 10 jours d'apyrexie, puis survient une rechute avec température à 38°,2.
On donne à nouveau 2 gr. de chloromycétine par jour pendant 3 jours. Guérison.
Dose totale : 54 gr.

Nous avons donc, au cours de ce chapitre, présenté un certain nombre d'observations comportant :

— des formes cliniques d'intensité normale,
— des formes compliquées,
  — chez des enfants d'âge différent,
  — de conditions d'apparition variées,
  — dissemblables dans leur gravité.

Ces divers cas cliniques vont nous permettre de tirer quelques conclusions que nous exposerons dans les pages qui vont suivre.

CHAPITRE IV

Influence de la Chloromycétine sur le plan clinique

Nous envisagerons sucessivement :

— Les formes normales.
— Les formes à germes paratyphiques.
— Les formes à rechutes.
— Les formes avec complications.

1° La fièvre typhoïde de moyenne intensité, non compliquée, à b. d'Eberth.

Pour ce, reportons-nous aux observations I, V, VII, VIII, IX, X.

— La courbe de température : la première impression est qu'elle est profondément modifiée dans sa morphologie.

Par exemple, dans l'observation V, la pyrexie qui évoluait depuis 10 jours aux environs de 40°, aurait dû, dans les circonstances habituelles, se maintenir élevée durant de longues semaines; or,

dès le lendemain de l'institution du traitement par la chloromycétine, nous voyons s'amorcer une chute brusque qui devait amener dès le 3e jour le chiffre à la normale, en dépassant même le but à atteindre puisqu'on a pu noter, chez ce petit malade une hypothermie à 36° précédant l'accrochage définitif à 37° le 8e jour du traitement.

Donc, premier point : extrême raccourcissement de la durée de la période fébrile.

— Les signes associés : ceux-ci, bien que ne semblant pas être aussi fortement influencés que la courbe de température, accusent cependant une nette évolution vers l'amélioration donnant l'impression d'une guérison prochaine.

Mais il faut noter que ces profondes modifications dans l'allure clinique de la typhoïde traitée par la chloromycétine ne sont pas sans dépendre de la date à laquelle le traitement aura été institué.

Si on administre l'antibiotique dès le début de la maladie, avant la fin du premier septenaire, en particulier lorsque le diagnostic est rendu aisé grâce à des données épidémiologiques, on note alors à la fois une chute spectaculaire de la température immédiatement suivie de la régresssion des autres signes, amenant la guérison en 7 à 10 jours.

Dans les cas les plus fréquents où on instaure le traitement lorsque l'affection est entrée dans son deuxième septenaire, on note bien un arrêt marqué de l'évolution fébrile, mais on assiste à la poursuite pendant quelques jours des manifestations associées.

Enfin, si on entreprend la thérapeutique au

cours du troisième ou quatrième septenaire, on obtiendra soit une chute thermique rapide, soit une persistance de la fièvre durant plusieurs jours.

Quant aux autres signes de l'infection éberthienne, ils restent évidents et même prononcés pendant plusieurs jours.

En résumé, quelles que soient les variantes survenant dans l'évolution, nos observations nous permettent de conclure que dans les formes moyennes de fièvre typhoïde, l'efficacité de la chloromycétine semble absolue.

2° Les Fièvres Paratyphoïdes.

L'observation I en est un exemple. Que pouvons-nous en dire ? Dans les cas relevant de germes paratyphiques, nous avons noté également la profonde différence avec ce qu'aurait été l'évolution de l'affection traitée par les moyens habituels; nous avons assisté, en effet, à une infection rapidement écourtée s'accompagnant d'une symptomatologie sans gravité.

Il convient toutefois de signaler que dans l'observation I, la chloromycétine entraîna bien l'apyrexie à partir du 3e jour, mais on assista aussi à l'apparition d'un nouveau clocher fébrile à 39°3, la stabilisation définitive de la température ne se produisant que le surlendemain.

Ce fait, dénotant peut-être une certaine résistance du B. para B, semble confirmer l'hypothèse de Mosotto et Montuski à ce sujet ainsi que la publication de Christie sur un cas mortel

de fièvre paratyphoïde sur 8 cas traités par la chloromycétine.

Toutefois, malgré cette remarque, en ce qui concerne les fièvres paratyphoïdes A, B, C, de même que pour les formes à B. d'Eberth, on peut affirmer que, cliniquement, l'action de la nouvelle médication est indiscutable et décisive.

3° Les formes avec rechutes.

On sait que ces formes étaient fréquentes, que leur évolution était très souvent longue et que leur pronostic s'avérait plutôt sévère. Que peut-on en dire désormais ? Quelle est l'action de la chloromycétine sur ces rechutes ? Les empêche-t-elle ?

Il semble que ce ne soit pas le cas. L'exemple des observations IV et XI nous le montre bien : on peut assister, en plein traitement, à l'apparition d'une ou plusieurs rechutes, pouvant survenir également, et cela est fréquent, après que la guérison ait été obtenue.

De nombreux auteurs français et étrangers, dans leurs statistiques accordent une fréquence allant de 14 à 20 % aux cas suivis de rechutes, lequel chiffre ne manquera pas de paraître considérable.

La durée du traitement, comme le montre Smadel, semble être le facteur le plus important dans l'apparition de ces rechutés, et il semble acquis qu'un traitement poursuivi en moyenne pendant 14 jours en empêcherait la production.

Cette opinion se trouve vérifiée en particulier

par le cas figurant dans l'observation IV : chez ce malade dont on avait arrêté le traitement par la chloromycétine au bout de 4 jours par suite de l'apparition d'accidents cardio-vasculaires, on vit, après quelques jours de stabilisation, se produire une nouvelle poussée thermique traduisant une reprise de la maladie, toute autre cause ayant été éliminée.

Il apparaît donc comme nécessaire d'instituer un traitement suffisamment prolongé pour éviter les rechutes qui peuvent d'ailleurs se produire très tardivement.

Cependant, il convient de souligner que ces rechutes sont caractérisées avant tout par leur bénignité sur le plan clinique bien que les hémocultures et les coprocultures s'y révèlent positives. La fièvre y est relativement modérée, dépassant rarement 39°, d'ascension progressive, et revenant à la normale très rapidement. Les autres signes cliniques sont très discrets ou même absents. De toute façon, la rechute guérit généralement, parfois spontanément et dans le cas où la chloromycétine est à nouveau instaurée, elle ne subit pas d'échec.

4° Les formes compliquées.

Nous rappellerons que les complications de la dothiénentérie sont nombreuses et particulièrement redoutables et que le grand souci du médecin devant un typhique est de les prévenir, de soupçonner leurs signes de début et de mettre en œuvre une thérapeutique active afin d'essayer de les enrayer.

Doit-on considérer qu'ici aussi, la chloromycétine va jouer, vis-à-vis d'elles, un rôle aussi efficace que précédemment ?

En réalité, on peut affirmer que l'emploi de l'antibiotique n'a pu empêcher, en cours d'évolution, l'apparition des grandes complications habituelles de l'affection.

Les observations II, III et VI le montrent bien, puisqu'elles mentionnent le développement, chez les malades en question d'accidents hémorragiques et circulatoires parfois très sévères.

En revanche, si la chloromycétine n'a pu s'opposer à l'éclosion de complications, il convient d'admettre que celles-ci semblent être beaucoup moins fréquentes et que, d'autre part, certaines d'entre elles présentent un degré de gravité bien moindre que par le passé.

— Les hémorragies intestinales : nos observations ont montré qu'elles peuvent se produire au cours même du traitement par la chloromycétine.

Si, par deux fois, elles se sont révélées parfaitement curables par les procédés habituels de transfusion, nous avons bien dû constater qu'en présence d'hémorragies sévères et récidivantes (observation VI), quels que soient les moyens mis en œuvre, hémothérapie, hémostatiques, chlomycétine associée, la partie pouvait être perdue. Il est vrai que le jeune malade auquel nous faisons allusion présentait une forme d'allure particulièrement toxique qui évoluait déjà depuis 3 semaines sans avoir reçu d'antibiotique.

— La myocardite typhique : elle reste la complication sévère qu'il faut toujours chercher à dé-

pister par l'examen clinique soigneux et souvent répété, et surtout par la recherche des signes de début souvent inapparents, et ceci grâce aux modifications électrocardiographiques notées dans les dérivations classiques et précordiales.

Ainsi des signes de défaillance du myocarde ont pu être relevés chez trois de nos malades (observations II, III, IV).

Chez deux de ceux-ci, en même temps que le traitement par la chloromycétine fut instauré une médication active cardiotonique et vasculaire (digitaline, ouaibaine, coramine, extraits surrénaux), amenant aussitôt l'arrêt du processus. Toutefois, après la guérison de la fièvre, ces malades ont gardé des signes légers d'altération myocardique.

Chez le troisième, au 4e jour de traitement, apparut un accident brutal avec chute thermique à 36°, pâleur, faiblesse du pouls. Le traitement classique tonicardiaque vint rapidement à bout de ce processus.

Cet incident ne sembla pas être sans rapport avec la thérapeutique elle-même, comme nous l'étudierons quand nous en envisagerons la toxicité.

Telles sont donc les formes compliquées qu'il nous a été donné d'observer à la Clinique Médicale infantile de Toulouse.

Tout laisse donc penser que, à condition de mettre rapidement en œuvre les médications habituelles associées à la chloromycétine, ces éventualités se présenteront dorénavant sous un jour moins sombre.

— Les autres complications : Il semble que l'on puisse se montrer aussi affirmatif en ce qui

concerne la perforation intestinale, qui sera opérée tôt et sous couvert des antibiotiques associés, et surtout la cholécystite et la phlébite typhoïdique qui comportait autrefois un caractère de gravité et une longue impotence fonctionnelle.

— Les encéphalites typhiques : M. Benhamou a bien mis en évidence que les complications encéphalitiques demeurent le plus gros élément péjoratif, malgré les récentes acquisitions. Ces formes, traduisant une importante imprégnation du diencéphale, sont caractérisées avant tout par leur fréquence, leur polymorphisme, et leur sévérité.

Il est possible que ce soit la chloromycétine qui, en permetant une évolution jusqu'ici impossible de certaines formes hypertoxiques, favorise un accroissement de cette complication. De toutes façons, l'apparition d'un syndrôme encéphalitique reste toujours d'un fâcheux pronostic, car si certains cèdent au traitement antibiotique massif, d'autres continuent à évoluer inéxorablement vers la mort.

L'encéphalite constitue désormais la plus fâcheuse complication dans la fièvre typhoïde.

CHAPITRE V

Action biologique de la Chloromycétine

L'étude de l'action en profondeur de la chloromycétine présente, ainsi que nous allons le voir, un intérêt non négligeable.

L'exposé des connaissances acquises à ce sujet, a été remarquablement effectué par M. Benhamou dans une récente publication. Ce que nous savons déjà actuellement nous laisse entrevoir de grandes possibilités en matière d'épidémiologie et de conduite à tenir.

Dans ce court chapitre, nous allons considérer :

— Les hémocultures.
— Les séro-diagnostics.
— Les coprocultures.
— Les propriétés antigéniques des germes.
— La sensiblité du germe à l'antibiotique.

Les examens hématologiques et sérologiques, les dosages d'antibiotique dans le sang,

avant, pendant et après le traitement et chez de nombreux malades ont permis d'arriver aux notions suivantes :

1. — **Les hémocultures**

Elles ont mis en évidence la participation de nombreuses souches microbiennes, à savoir, par ordre de fréquence décroissante : Salmonella typhi - S. paratyhi A - S. para B - S. cholerae suis dont les propriétés biochimiques ont été étudiées sur les milieux de Kliger et de Kindall Ryan.

Elles ont montré l'influence remarquable de la chloromycétine sur la négativation des hémocultures.

A ce sujet, encore une fois, il faut considérer la question de la précocité de la mise en application du traitement. Il a été noté, en effet, que la négativation rapide de l'hémoculture était obtenue au moyen d'une thérapeutique précoce. Dans ce cas, 3 ou 4 jours ont suffit.

Il n'en est plus de même dans les cas, fréquents, où la chloromycétine est instaurée tardivement; on assiste alors à la persistance d'une hémoculture positive alors que les symptômes cliniques ont totalement régressé.

La même remarque a été faite au cours des rechutes.

2. — **Les séro-diagnostics**

Leur étude comparée a montré que les taux d'agglutination en général faibles avant le traitement, ont continué d'augmenter régulièrement pendant celui-ci.

Les réactions d'immunité ne semblent donc pas avoir été influencées par la thérapeutique.

3. — Les coprocultures

Les examens bactériologiques des selles des typhiques traités par la chloromycétine ont conduit à des résultats divers :

— En ce qui nous concerne, nous avons eu l'occasion de suivre un nourrisson, le jeune S..., 22 mois, dont la mère était hospitalisée pour une fièvre typhoïde dans le Service des Contagieux adultes de M. le Professeur Andrieu; cet enfant présentait depuis plusieurs jours une diarrhée intarissable; un examen de selles révéla la présence de germes para B. Il fut traité par la chloromycétine pendant 9 jours, recevant une 1ère prise de 0,50 gr., suivie d'une capsule à 0,25 toutes les 6 heures, soit en tout une dose totale de 9,50 gr. d'antibiotique. La coprologie, pratiquée 15 jours après le début du traitement, se montra négative.

— Par contre, chez un enfant de 9 ans, dont le cas est rapporté par le B. M. J. du 28 mai 1949, les résultats s'avérèrent différents.

Cet enfant avait contracté la fièvre typhoïde en juin 1948; il en guérit complètement, du moins sur le plan clinique. Il fut revu un an plus tard et il paraissait être en excellente santé. Un examen de selles se révéla fortement positif. La sensibilité du germe apparut in vitro, comme étant très grande vis-à-vis de traces de chloromycétine. On administra à ce porteur de germes une dose de 0,25 gr. toutes les 4 heures, jour et nuit, pendant 7 jours soit au total 10,5 gr. Malgré ce traitement, les examens coprologiques restèrent positifs.

—— Enfin, M. Benhamou cite 5 observations dans lesquelles il nota la persistance de germes dans les selles longtemps après la guérison de la maladie par l'antibiotique et, particulièrement avant l'apparition de rechutes.

4. — Les propriétés antigéniques

On a remarqué que certaines souches de Salmonella présentant des taux d'agglutination Vi très élevés, de l'ordre de 1/6.400, correspondaient à des formes cliniques particulièrement sévères. Peut-on conclure qu'il faille attribuer l'évolution fatale de certaines typhoïdes à la plus grande richesse en antigène Vi de l'agent microbien en question? On ne peut se montrer trop affirmatif, les souches fortes en antigènes 0 s'étant fréquemment révélées capables d'engendrer les tableaux cliniques les plus sévères.

5. — La sensibilité du germe vis-à-vis de la chloromycétine

C'est un élément capital en matière d'efficacité thérapeutique.

L'étude comparée en a été faite sur la chloromycétine, l'auréomycine et la streptomycine. Il s'est avéré qu'en général, c'est la chloromycétine qui s'est montrée la plus active sur les germes typhiques et paratyphiques.

Cependant, certaines souches se sont avérées plus sensibles à l'auréomycine qu'à la chloromycétine, ce qui conduit à pratiquer dans certains cas l'association de ces deux médications. La

streptomycine, par contre, se révéla beaucoup moins active.

D'autre part, à l'occasion de formes cliniques graves, avec encéphalite mortelle et de formes à rechutes précoces et tardives, il n'a pu être relevé d'exemple prouvant l'existence d'une résistance du germe à la chloromycétine.

L'évolution du taux de chloromycétinémie, en cours de traitement présente un intérêt évident : celui de nous indiquer si les doses administrées sont suffisantes pour lutter efficacement contre la virulence microbienne. Cette mesure, pratiquée toutes les fois que la chose sera rendue possible, fournira des apports très utiles pour la conduite du traitement.

Enfin, il faut signaler, dans les formes très sévères, une augmentation du taux des globulines sériques alpha, bêta et gamma, devant se traduire sur le plan thérapeutique par une augmentation et une prolongation des doses administrées.

On voit ainsi, d'après l'énoncé des résultats des recherches pratiquées jusqu'ici sur le plan de la biologie, que l'on peut tirer non seulement des notions intéressantes sur l'action de la chloromycétine, mais surtout des données pratiques concernant l'épidémiologie et la thérapeutique.

CHAPITRE VI

Le Traitement actuel des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes chez l'enfant

---

En fonction de ce que nous venons d'exposer, nous allons essayer de dégager des notions d'ordre pratique sur l'utilisation de la chloromycétine dans la dothiénentérie de l'enfant.

Une série de questions mérite d'être envisagée :

— Quelle est désormais la place qu'il faut réserver à cette nouvelle médication?

— A-t-on relevé des incidents et des accidents imputables à l'antibiotique,

— Quels sont les résultats en matière de fièvre typhoïde?

— L'utilisation possible de médicaments associés, susceptibles de renforcer l'action de la chloromycétine.

— Enfin, nous poserons la question de l'intérêt de la vaccination préventive.

1. — Valeur de la chloromycétine

Elle est indiscutable. Il faut admettre que, actuellement, cet antibiotique doit être placé au premier rang des moyens susceptibles de lutter efficacement contre la dothiénentérie dans toutes ses formes. Désormais, nous possédons en elle un moyen puissant sur cette affection dont nous étions contraints de suivre passivement l'évolution sans pouvoir, souvent, émettre un pronostic certain. Le traitement moderne de ces affections doit, à notre sens, être basé sur la chloromycétinothérapie.

2. — Conduite du traitement

Les grands principes qui doivent être appliqués semblent être actuellement les suivants :

Il faut agir vite, afin de diminuer les risques d'apparition des grosses complications des 3e et 4e septenaires.

Les doses prescrites devront être suffisamment fortes de façon à saturer rapidement l'organisme d'emblée par une dose charge qui sera complétée par des doses journalières moins importantes administrées par prises fractionnées car l'élimination du produit est rapide.

Voie d'administration : Celle qui est communément utilisée est la voie digestive.

Chez l'enfant, elle peut parfois se révéler incommode dans les cas où le tuphos est très accentué, et les vomissements fréquents, et enfin par les difficultés qu'on peut rencontrer en présence de lésions bucco-pharyngées. Ceci

montre l'intérêt qu'il y aurait à obtenir des solutions injectables de l'antibiotique.

Les doses : divers schémas ont été préconisés tant à l'étranger qu'en France.

Dans le Service de Médecine Infantile, on administre le plus tôt possible, une 1ère dose de 50 mg. par kg. de poids corporel, suivie de l'administration de 2 heures en 2 heures d'une capsule de 0,25 gr. et ceci jusqu'à la période d'apyrexie. On continue ensuite par 1 capsule toutes les 3 ou 4 heures pendant une dizaine de jours. On arrive ainsi, chez l'enfant, à des doses à peu près égales à la moitié de celles de l'adulte. En ce qui concerne les formes très sévères, et celles traitées tardivement, nous croyons à la nécssité d'agir avec prudence et de surveiller l'apparition des incidents que nous allons envisayer.

Les incidents, effets toxiques :

— Des accidents au niveau des voies digestives supérieures, ont été fréquemment observés. Il s'agissait surtout de stomatites, glossites, chéilites et parfois de pharyngites à petites vésicules. Ces troubles entraînaient sur le plan fonctionnel une dysphagie assez importante pour gêner parfois les prises médicamenteuses, et des brûlures gastriques. On est frappé à l'examen de la bouche par l'aspect inflammatoire des muqueuses.

— Les vomissements sont assez fréquents chez l'enfant; ils sont parfois susceptibles de nuire à la correcte administration de la médication.

Daley et J. Benhamou, d'Alger, pensent que cette action de la chloromycétine sur les muqueuses doit être rattachée au rôle toxique du groupement nitro-benzénique contenu dans la formule chimique du médicament.

— Le collapsus cardio-vasculaire constitue un accident parfois redoutable et avec lequel il faut compter.

Nous avons eu l'occasion de l'observer à trois reprises. A Paris, on a récemment insisté sur leur fréquence, en publiant même des cas mortels.

L'explication définitive n'a pu encore être donnée : en dehors des cas où le processus est dû à l'affection, par quel mécanisme la chloromycétine agirait-elle pour déterminer cette brutale chute thermique à 36°, cet effondrement de la tension artérielle?

Pour M. Mollaret, il s'agirait d'une intoxication de l'organisme provoquée par la libération brutale de quantités importantes d'endotoxine typhique déterminée par l'action germicide de la chloromycétine. Et ceci montre, à nouveau, l'importance de la détermination d'une posologie soigneuse.

— Sur le plan hématologique, certains auteurs ont noté une tendance à la leucopénie, parfois un abaissement du taux des leucocytes; mais ces faits semblent rares. Nous avons étudié la formule leucocytaire de 2 de nos jeunes malades et nous n'avons pas noté de modifications en cours de traitement.

De même, nous n'avons pas eu l'occasion de noter l'apparition de phénomènes cutanés imputables à la médication.

Tels sont donc, en gros, les inconvénients de la chloromycétinothérapie. C'est peu, en comparaison des résultats obtenus mais ils indiquent que cette médication doit être bien conduite et les doses ne semblent pas encore être définitivement codifiées.

Les résultats :

Sur 11 cas d'enfants traités, nous avons eu :

— Guérisons ..... 10.
— Décès ..... 1.
— Rechutes.... 2 (demeurées très sensibles à la chloromycétine).

Les associations thérapeutiques :

Ces cas sont susceptibles de se poser en présence de formes sévères, rebelles à la chloromycétine employée isolément.

On a pensé à utiliser d'autres antibiotiques s'étant, eux aussi, révélés actifs sur les Salmonellas.

Ainsi certaines formes très graves avec syndrôme encéphalitique, traitées sans succès par des doses doublées de chloromycétine, ont pu être influencées par l'association chloromycétine-auréomycine. Celle-ci semble se justifier toutes les fois que la chloromycétine sera mise en échec.

L'indication est fournie par l'épreuve de sensibilité qui doit être de l'ordre de 1 à 6 γg/cc.

La streptomycine, par contre, bien que se montrant active sur les germes qui nous intéressent ici, possède une action trop variable pour

que l'on puisse lui accorder le rôle de premier plan des médications précédentes.

Dans ce groupe des médicaments anti-infectieux, à la suite d'expériences pratiquées sur l'animal, on a proposé d'associer les corps sulfamidés, en particulier le sulfathiazole à la chloromycétine. N'ayant pas observé les résultats de cette méthode, nous sommes dans l'impossibilité d'émettre une opinion.

La sérothérapie a récemment été remise à l'ordre du jour en Angleterre.

S'appuyant sur les travaux de Félix, des chercheurs britanniques ont traité des fièvres typhoïdes sévères au moyen de sérums de lapins injectés avec des souches très riches en antigènes Vi.

Les résultats apparaissant comme étant favorables, les recherches sont actuellement très poussées dans ce sens.

Enfin, dans les formes hypertoxiques, Benhamou a obtenu des résultats satisfaisants en utilisant, à la suite d'expériences concluantes chez l'animal, les C0 2 globulines de convalescents.

Les thérapeutiques adjuvantes :

A côté de la chloromycétine qui fait, désormais, figure de médication princeps, il convient de souligner l'importance des moyens jusqu'ici utilisés :

— Nous observons les grandes règles hygiéno-diététiques : soins de propreté, désinfection, régime à base de lait, la reprise de l'alimentation vers le 10e jour d'apyrexie et très progressivement.

— L'hydrothérapie se justifie sous forme, non plus de bains, ni de lavements froids, mais d'application de vessies de glace sur l'abdomen en cas de météorisme, et sur la région précordiale.

— Nous traîtons les complications cardio-vasculaires par les toni-cardiaques habituels, par les extraits surrénaux, la vitamine C.

— Les médicaments hémostatiques, les transfusions sanguines, les injections intra-veineuses de sérum physiologique restent, associés à la chloromycétine, les grands moyens d'action contre les complications hémorragiques.

— En cas de perforation intestinale, il faudrait administrer la chloromycétine par os, la streptomycine et la pénicilline par voie parentérale en cours d'intervention.

— La vaccination :

On a pu poser, avec quelques raisons, le problème du devenir de la vaccination anti-typho-paratyphoïdique.

Sans vouloir résoudre la question, nous nous contenterons d'émettre l'opinion que la suppression de cette mesure, dont les effets se sont avérés indiscutables, ne peut encore, à l'heure actuelle, être envisagée. Il reste vrai que, malgré le gros progrès réalisé grâce à la chloromycétine, la dothiénentérie reste encore une affection sévère, dont le taux de mortalité n'est pas négligeable. La question de la suppression de la vaccination préventive ne semble pas devoir se justifier.

CONCLUSION

Nous rapportons 11 cas d'enfants traités, au cours de leurs fièvres typhoïdes, par la chloromycétine.

Le bilan se solde par 1 échec et 10 résultats favorables (dont 2 après rechute).

Nous croyons pouvoir affirmer que :

1.) Nous possédons désormais un antibiotique puissant contre toutes les formes de Salmonelloses.

2.) La posologie doit être minutieusement établie et nécessite une surveillance rigoureuse du malade à cause des incidents et des complications pouvant survenir en cours de traitement.

3.) De même, il convient de suivre attentivement le typhique après sa guérison, les rechutes n'étant pas impossibles.

4.) Enfin, il ne faut pas méconnaître l'utilité et la nécessité du traitement classique, et en particulier, des mesures hygiéno-diététiques et de la vaccination préventive, qui gardent, à l'heure actuelle, toute leur valeur.

La Chloromycétine possède donc des qualités qui doivent la porter au premier rang des ac-

quisitions thérapeutiques récentes : active par voie orale, rapidement absorbée par le tractus digestif, généralement atoxique, n'entraînant pas de résistance des germes, elle marque une étape importante dans l'historique des antibiotiques et surtout de la dothiénentérie.

Le Président de la thèse :

SOREL

Vu, le Doyen :

LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 16 Février 1950

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université :

P. DOTTIN

Bibliographie

Abaza, Q. S. — Abrégés Mensuels du Praticien Moderne, n° 4.

British Medical Journal du 28 août 1948.

British Medical Journal du 28 mai 1949.

Benhamou, — Acquisitions Médicales Récentes, 1949.

Benhamou, Albou, Destaing, Sorrel. — Presse Médicale du 24 septembre 1949.

Benhamou, Destaing, Albou, Daley, Griguer. — Sem. des Hôp. du 22 janvier 1950.

Benhamou, Destaing, Sorrel. — Sem. des Hôp. du 22 janvier 1950.

Farinaud. — Presse médicale du 9 avril 1949.

Galant. — Concours Médical du 8 janvier 1949.

Gosset. — Concours Médical du 15 octobre 1949.

Hinshaw. — Presse Médicale du 27 mars 1948.

Instantanes Mèdicaux du 10 décembre 1949.

Mollaret, Reilly, Bastin, Tournier. — Presse Médicale du 28 janvier 1950.

Murgatroyd. — British Medical Journal du 14 mai 1949.

Sedallian, Maral, Exbrayat, Gaillard. — Presse Médicale du 28 janvier 1950.

Semaine des Hopitaux, du 18 septembre 1948.

Savy. — Thérapeutique Clinique.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 9

CHAPITRE PREMIER. — *Rappel historique*.. 11

CHAP. II. — *La Chloromycétine* 17

Découverte et origines.

Propriétés physiques et chimiques.

Notions expérimentales.

Premiers essais en pathologie humaine.

CHAP. III. — *Observations* 29

CHAP. IV. — *Influence de la chloromycétine sur le plan clinique* 39

CHAP. V. — *Action biologique de la chloromycétine.* — 47

CHAP. VI. — *Le traitement actuel des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes chez l'enfant*.. 52

CONCLUSION 59

BIBLIOGRAPHIE. 61

A. o. 56 Dép. lég. 1er trim. 50.

Imprimerie Toulousaine (R. Lion), 2, rue Romiguières,